1902

ersity Library
NOV
10
1903

Ueber

die

Ausscheidung des Methylenblau durch den Harn.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicin. Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Wilhelm Recknagel,
Arzt.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juni 1900.

Erlangen 1902.

Ueber

die

Ausscheidung des Methylenblau durch den Harn.

Inaugural-Dissertation

der

hohen medicin. Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Georg Wilhelm Recknagel,
Arzt.

Erlangen 1902.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153716_0360

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Während früher schon vielfach die Funktion gesunder und kranker Nieren mit Riechstoffen und anderen im Urin nicht sichtbaren, aber chemisch nachweisbaren Stoffen beobachtet worden war, haben im letzten Dezennium des verflossenen Jahrhunderts verschiedene Experimentatoren das leichter nachweisbare, den Harn sichtbar verändernde Methylenblau zu ihren Versuchen verwendet.

Allen diesen Versuchen lag die Annahme zugrund, dass verschiedene Erkrankungen, besonders aber Nierenleiden, Abweichungen von der normalen Ausscheidung bedingen. Solche Abweichungen wurden gefunden: 1. in der Gesamtausscheidungsdauer, 2. in dem Zeitpunkte des Beginns der Ausscheidung, 3. in dem Zeitpunkte des Eintritts der die grösste Menge Methylenblau enthaltenden Entleerung (Eintritt des Maximums), 4. in den Schwankungen, welche im quantitativen Ausscheidungsverlaufe eintreten (Abweichungen vom normalen Kurvenbilde).

Diese, sowie einige neue Gesichtspunkte habe ich auch den meisten meiner Versuche, die im folgenden beschrieben werden sollen, zugrunde gelegt. Dieselben sind in der Erlanger medicin. Klinik auf Anregung und unter Leitung des Herrn Prof. von Strümpell angestellt worden. Zeitlich und auch inhaltlich zerfallen sie in 3 Reihen.

I. Reihe: 5 Patienten, darunter 3 Nierenkranke, bekamen je 0,5 g Methylenblau per os in Pulverform, wobei nur die Gesamtdauer der Ausscheidung und die Intensität der Färbung der einzelnen Entleerungen resp. die Schwankungen in der Intensität, jedoch ohne quantitative Bestimmung, beobachtet wurden mit gleichzeitiger Notierung der Menge, des spezifischen Gewichtes und des Eiweissgehaltes des Harns.

II. Reihe: 5 Nierenkranke bekamen je 0,25 g Methylenblau per os in Pulverform, wobei beobachtet wurde:

1. Die Gesammtdauer der Ausscheidung; 2. die auf jede Entleerung treffende Menge Methylenblau; 3. die auf gleiche Zeitabschnitte treffenden Mengen (Kurve); 4. die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Farbstoffes; 5. der Beginn der Ansscheidung; 6. der Eintritt des Maximums; 7. die Anzahl der Schwankungen; 8. Chemische Modifikationen, in denen das Methylenblau auftritt, wurden nur vorübergehend berücksichtigt. Die verschiedenen chemischen Verwandlungsprodukte des Methylenblaus sind eingehend in einer Arbeit von Dr. Friedr. Müller aus Baden-Baden behandelt.

III. Reihe: 6 Versuche am eigenen als normal angenommenen Organismus mit 0,25 g Methylenblau per os, wobei neben den bei der II. Reihe beobachteten Punkten noch besonders der Einfluss der während der Ausscheidung zugeführten Wassermengen auf den Verlauf der Ausscheidung beobachtet wurde.

Es sollen nun diese Versuche näher beschrieben und schliesslich die Resultate zusammengestellt und besprochen werden.

1. Reihe:

1. N. R., 56 Jahre alt, Briefträger. Gichtniere, Arteriosklerose, leichte Sehstörungen, chron. Bronchitis.

Eiweiss-Gehalt des Harns 0,2—0,3 %.

Spez. Gewicht 1008—1013.

Tagesharnmenge 2000—2500 ccm.

Patient bekam morgens 8 Uhr 0,5 g Methylenblau in Pulverform und zeigte nach $^1/_4$ Stunde noch keine, nach weiteren $3^1/_2$ Stunden eine tiefblaue Färbung des Harns, dann Abnahme der Färbungsintensität mit 4 grossen Schwankungen. Die Gesamtdauer der Ausscheidung betrug 290 Stunden. Eine Veränderung im Befinden des Patienten wurde mit Ausnahme von etwas Übelsein und Harndrang nicht beobachtet.

2. N. Rt., 34 Jahre alt, Bierführer. Cor bovinum, Akne rosacea, Subakute Nephritis, Hydrothorax.

Eiweiss-Gehalt des Harns: 0,4—0,5 %.

Spez. Gewicht 1002—1007.

Tagesharnmenge 1800—2200 ccm.

Pulvereinnahme wie oben.

Nach $2^1/_2$ Stunden dunkelgrüne Färbung, nach 4 Stunden dunkelblau. Dann Abnahme mit 3 grösseren Schwankungen, Ende der Ausscheidung nach 320 Stunden.

3. J. Sch., 28 Jahre alt, Brauer. Dilatatio cordis, Oedeme, grosse Mattigkeit, Bronchitis, Schrumpfniere.

Eiweiss-Gehalt 1—2 %.

Spez. Gewicht 1011—1014.

Tagesharnmenge 2000—2400 ccm.

Pulvereinnahme wie oben.

Nach $^3/_4$ Stunden dunkelblau, dann stetes Ablassen mit 4 Schwankungen. Gesamtausscheidungsdauer 260 Stunden.

4. M. Gr., 38 Jahre alt, Kaufmann, tertiäre Lues, Jodkalibehandlung, z. Z. Jodexanthem, sehr gutes Allgemeinbefinden.

Kein Eiweiss.

Spez. Gewicht 1016—1024.

Tagesharnmenge 1600—1800.

Pulvereinnahme wie oben.

Nach $^1/_2$ Stunde schon tief dunkelblaue Ausscheidung, dann stete Abnahme mit 1 Schwankung; Gesamtausscheidungsdauer: 100 Stunden. Vorübergehende Appetitlosigkeit, Brennen in der Magengegend und Harndrang am Tage der Einnahme.

5. J. L., 29 J., Gärtner. Phthisis pulmonum, keine Cavernen, leidliches Allgemeinbefinden, Abends leichte Temperatursteigerungen.

Kein Eiweiss.

Puls 90—110.

Spez. Gewicht des Harns 1015—1025.

Tagesharnmenge 1500—1900 ccm.

Einnahme wie oben.

Nach $1^1/_2$ Stunden tiefblaue Entleerung, dann Abfall mit 3 Schwankungen, Gesamtdauer 120 Stunden. Keine erheblichen Störungen. Sputum deutlich gefärbt.

Einen Überblick über diese 5 Versuche gewährt umstehende Tabelle (siehe Seite 4).

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Patienten mit Albuminurie mehr wie die doppelte Zeit zur Ausscheidung der gleichen Menge Methylenblau gebraucht haben. Der Patient 3 mit der grössten Menge Eiweiss zeigt jedoch nicht die grösste Ausscheidungsdauer, die beiden Patienten mit der geringsten Ausscheidungsdauer zeigen das höchste spezifische Gewicht des Harns. Die Harnmenge verhält sich übereinstimmend.

Die Anzahl der Schwankungen ist bei allen mit langer Ausscheidungsdauer hoch, jedoch fanden sich bei dem lungenschwindsüchtigen Gärtner ebensoviele wie bei dem Nierenkranken mit der längsten Ausscheidungsdauer. Die Schwankungen sind also für E-Gehalt des Urins nicht so fast charakteristisch als vielleicht für allgemeine Kachexie.

No. und Name	Krankheit	Beruf	Alter	Ausscheidgs.-dauer Stunden	Anzahl der Schwankungen	Eiweiss-Gehalt des Harns	Spez. Gewicht des Harns	Tagesmenge des Harns
No. 1. N. R.	Gichtniere	Briefträger	56	290	6	2—3 ‰	1008 — 1013	2000 — 2500
No. 2. N. Rt.	Subacute Nephritis	Bierführer	34	320	3	4—5 ‰	1002 — 1007	1800 — 2200
No. 3. J. Sch.	Schrumpfniere	Brauer	28	260	4	1—2 %	1011 — 1014	2000 — 2400
No. 4 M. Gr.	Lues III.	Kaufmann	38	100	1	—	1016 — 1024	1600 — 1800
No. 5 J. L.	Phthisis pulmon.	Gärtner	29	120	3	—	1015 — 1025	1500 — 1900

Bei der II. Serie von Versuchen wurde das Hauptgewicht auf die quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Farbstoffmengen gelegt.

Was die Methode des quantitativen Nachweises betrifft, so ist die colorimetrische die einfachste und am häufigsten angewandte, jedoch nicht die genaueste. Sie besteht darin, dass man sich eine Reihe von Methylenblaulösungen von bekanntem Gehalt herstellt und mit diesen die zu bestimmenden Harnmengen vergleicht. Die Gläser müssen beiderseits genau gleich sein im Lumen sowohl wie in der Wandstärke; man kann dann im auffallenden und im durchfallenden Lichte vergleichen. Eines scheint mir dabei noch bemerkenswert, dass nämlich die zum Vergleiche aufgestellten Methylenblaulösungen auch dieselbe Grundfarbe wie die zu bestimmenden Urinmengen

haben sollen. Der vom Organismus entleerte Methylenblauharn ist sehr häufig grün und zwar aus zwei Gründen. Einmal weil der blaue Farbstoff thatsächlich teilweise im Organismus in einen grünen verwandelt wird und zweitens, weil durch einfache Mischung der gelben Harnfarbe mit Methylenblau eine grüne Färbung entsteht. Da unser Auge aber im Allgemeinen nicht geübt ist, zwei verschiedene Farben nur auf die Intensität der Färbung miteinander zu vergleichen, so bekommt man, wie ich durch Controlle nachgewiesen habe, ganz schlechte Resultate, wenn man den grünen Harn mit einer einfachen wässerigen, also blauen, Methylenblaulösung vergleicht. Man muss daher bei Herstellung der bekannten Vergleichsflüssigkeit den Farbstoff einer gelben Flüssigkeit, etwa mit Pigrin gefärbtem Wasser, zusetzen. Aber auch so hat man nur eine Nüance von Grün, während fast jeder Entleerung je nach ihrem Wassergehalt eine andere Nüance von Gelb zugrunde liegt, so dass Entleerungen mit verschiedenen Nüancen von Grün gleiche Mengen Methylenblau enthalten können. Setzt man die bekannten Mengen irgend welchem Harn zu, so hat man zwar das ächte Harngelb, aber auch nur eine Nüance der Gelbfärbung, und ausserdem ist eine solche Lösung nicht haltbar, d. h. sie ist infolge der Einwirkung von Luft und Bakterien nicht konstant in ihrer Färbung.

Durch diese Mängel der colorimetrischen Methode wurde ich veranlasst, eine andere Art der quantitativen Bestimmung zu suchen. Da ein Zusatz von Lauge zu mit Methylenblau gefärbtem Harn diesen entfärbt, so versuchte ich, ob die zur Entfärbung notwendige Menge Kalilauge der im Harn enthaltenen Menge Methylenblau gleichmässig proportional ist und so einen quantitativen Indikator liefert, was sich aber nicht bestätigte. Nach langen nicht befriedigenden Versuchen bin ich auf eine Art der quantitativen Bestimmung gekommen, die recht exakte Resultate gibt und recht interessant ist. Wenn man nämlich dem Harn, der immer Chlornatrium enthält, eine wässerige Lösung von Silbernitrat tropfenweise zusetzt, so entsteht Chlorsilber, das ausfällt und beim Schütteln das Methylenblau aufnimmt, und zwar so, dass jeder im Harn oder einer sonstigen Chlorsalzlösung enthaltenen Methylenblau-Menge eine ganz bestimmte Menge salpetersaures Silber entspricht, resp. zur vollständigen Entfärbung notwendig ist.

Zur Bindung von 0,5 mg Methylenblau waren 0,53 ccm einer zehnprozentigen Silbernitratlösung notwendig. Auf die diesbezüglichen Versuche und Berechnungen, die eine Abhandlung für sich bilden, hier näher einzugehen, würde zu weit vom Thema ablenken.

Wenn ich nun zur Beschreibung der 2. Reihe von Versuchen übergehe, so muss ich noch bemerken, dass die Art, das Methylenblau per os einzugeben, beanstandet wurde. Der Arzt Bockmann widmet dieser Frage eine längere Besprechung mit einer Tabelle, durch die er nachzuweisen sucht, dass Motilitätsstörungen des Magens an und für sich eine Verzögerung der Ausscheidung bedingen und somit den Wert des Versuches bezüglich der Nieren in Frage stellen. Handelt es sich nur um Versuche, so können Patienten mit grösseren Motilitätsstörungen ausgeschlossen werden. Da ich bei Einnahme per os bei Nicht-Nierenkranken schon nach 10 Min. Färbung des Harns konstatieren konnte, ist es mir noch zweifelhaft, ob der Farbstoff vom subcutanen Gewebe aus prompter und gründlicher resorbiert wird, wie selbst bei nicht ganz gesundem Magen. Ich glaube jedenfalls nicht, dass Versuche mit Einnahme per os ohne weiteres minderwertig sind, wenn die das Pulver enthaltende Oblate sich nicht schon im Munde öffnet oder sonst eine Unregelmässigkeit beim Einnehmen vorkommt.

Die 1. Patientin der II. Serie M. G., 16 Jahre alt, Büglerin. Subacute Nephritis. Leukaemie. Vor 4 Jahren Halsdiphtherie, Scharlach und Masern.

Status: Atembeschwerden, Druckschmerz in der Nierengegend, Ödem der Augenlider und der unteren Extremitäten. Haut blass und trocken. Schleimhäute cyanotisch. Venenpulsation. Lungenspitzen beiderseits gedämpft. Durchfälle.

Harn: E-Gehalt 0,9—1,0%.

Tagesmenge 1200—1500 ccm.

Spez. Gewicht 1010—1014.

Cylinder reichlich.

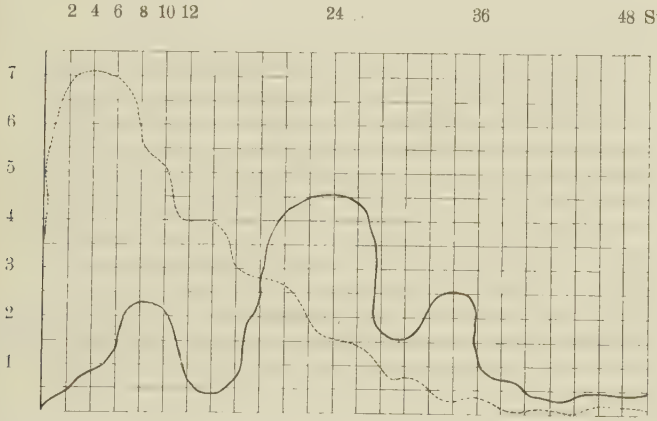
Temperatur normal, Puls 90—120.

Die Patientin erhält 250 mg in Pulverform per os und scheidet davon aus:

In den ersten 12 Stunden: 9,8 mg.

„ „ zweiten „ „ 32,8 „

Das Maximum der Ausscheidung trat erst nach 18 Std. ein und betrug nur 12 mg. Es fällt mit der zweiten Schwankung zusammen. Die Ausscheidung beginnt nach $1^3/_4$ Stunden. Die Harnmenge ist unter der Norm. Die Gesamtausscheidungsdauer beträgt 64 Stunden. Im ganzen konnten 54 mg von 250 mg als blauer resp. grüner Farbstoff im Harn nachgewiesen werden. Die beigegebene Kurve gibt das Bild des quantitativen Verlaufs der Ausscheidung beim vorstehenden Versuch. Die punktierte Linie deutet den Typus einer normal verlaufenden Ausscheidung an.



Nr. 2. K. H., 62 Jahre alt, Packträger. Früher Pneumonie und Gesichtserysipel, sonst nichts besonderes.

Status: Chron. Bronchitis, Emphysem und Durchfälle. Leichte Nephritis.

Harn: Spez. Gewicht 1016—1017.

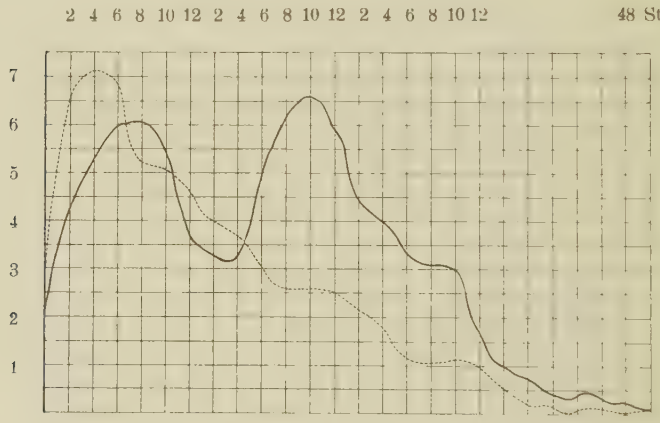
Tagesharnmenge 1200—1800 ccm.

E-Gehalt gering und nicht konstant. Temperatur und Puls normal.

250 mg in Pulverform per os.

Die quantitative Ausscheidungskurve dieses Patienten zeigt in ihrem Anfang ganz den Typus des normalen Verlaufs, nach 22 Stunden tritt jedoch eine Schwankung auf die das anfängliche rasch eingetretene scheinbare Maximum überragt, sodass also das thatsächliche Maximum auch hier erst nach 22 Stunden eintritt. Die Ausscheidung begann dagegen schon

nach $^1/_2$ Stunde. Die Ausscheidungsdauer beträgt 56 Stunden. Im ganzen konnten 27,7 mg blauer und grüner Farbstoff nachgewiesen werden. Die folgende Kurve gibt ein Bild dieser Ausscheidung.



Nr. 3. Ein anderes Bild ergibt der Ausscheidungsverlauf des Pat. H. R., 43 Jahre alt, Taglöhner, dessen Harn nicht konstant Eiweiss enthält.

Er litt früher an Gelenkrheumatismus, seit einigen Wochen leidet er an sich regelmässig wiederholenden Schüttelfrostanfällen mit Temperatursteigerung bis 39° und Abnahme des Körpergewichtes. Puls entsprechend.

Status: Grosse Mattigkeit.

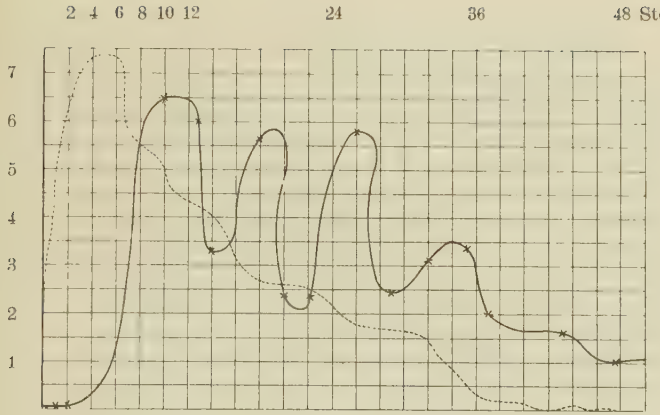
Haut blassgelb; Herz, Milz und Leber vergrössert.

Harn: Wenig Eiweiss ohne Zucker.

Spez. Gewicht 1010—1014.

Tagesharnmenge 2100—2300.

Die Ausscheidungskurve dieses Patienten ist der normalen ähnlicher, nur ist der Verlauf, ich möchte sagen kein so glatter und prompter sondern ein Schwanken und Zögern drückt sich in der Kurve aus. Nach $^3/_4$ Stunden ist der Harn noch nicht gefärbt, nach 2 Stunden mittelstark (dunkelgrün), das Maximum wird nach 10 Stunden erreicht. Die Gesamtausscheidungsdauer beträgt 84 Stunden. Im ganzen konnten 92,4 mg blauer und grüner Farbstoff nachgewiesen werden.



Nr. 4. Der 4. Pat., J. K., Brauer, 46 Jahre alt, litt an chron. Nephritis und Perikarditis. Dyspnoe, Oedeme. Schmerzen in der Nierengegend, 2. Aortenton verstärkt. Retinitis albuminurica. Herzdämpfung überall vergrössert.

Urin: Blut nachweisbar. Eiweiss 0,1—0,3 %.

Spez. Gew. 1008—1010.

Tagesmenge 1900—2400.

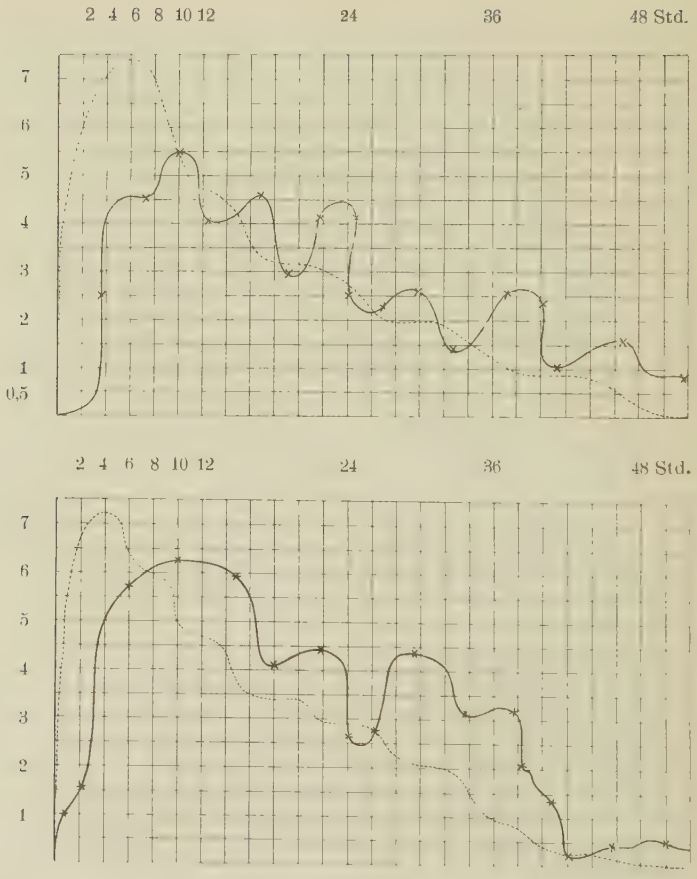
Mikr.: Hyaline Cylinder, rote Blutkörperchen, Blasenepithelien.

Puls sehr hart und gespannt. Temp. schwankend 36,6 bis 37,8.

250 mg Methylenblaupulver per os.

Nach 3 Stunden noch keine Entleerung; nach $4^1/_2$ Stunden dunkelgrün, nach 7 Stunden etwas heller, nach $9^1/_4$ Stunden dunkelblau, dann Abfall mit starken Schwankungen. Gesamtdauer 96 Stunden. (Siehe Kurventafel S. 10 oben.)

Nr. 5. L. B., Schuhmacher, 38 Jahre alt. Nephrolithiasis. Fieberhafte Schmerzanfälle. Abgang kleiner Concremente. Urin: spez. Gew.: 1014—1016. Manchmal Spuren von Eiweiss. Pulvereinnahme wie oben. Beginn der Ausscheidung nach $^1/_2$ Stunde, nach $1^1/_2$ Stunden dunkelgrün, nach 6 Stunden dunkelblau, nach 10 Stunden noch dunklere Entleerung. Geringe Schwankungen. Gesamtdauer 63 Stunden. Die Ausscheidungskurve dieses Versuches kommt der Normalkurve am nächsten, zeigt aber auch Verzögerungen und Schwankungen. (Siehe Kurventafel S. 10 unten.)



Die nebenstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die 5 Versuche der zweiten Reihe.

Der Umstand, dass von den eingenommenen 250 mg nur der dritte bis fünfte Teil im Harn nachgewiesen werden konnte, ist dadurch zu erklären, dass 1. ein Teil durch die Faeces abgeht, die während der ganzen Ausscheidungsdauer stark gefärbt sind und 2. durch die noch später zu besprechende Thatsache, dass im tierischen Organismus das Methylenblau grösstenteils in einen im Harn bei der Entleerung unsichtbaren Körper, das sogen. Leukoprodukt oder Leukomethylen umgewandelt wird. Dass die bei den einzelnen Patienten gefundenen Mengen so stark differieren, hat seinen

Grund vielleicht darin, dass bei manchen Patienten diejenigen Organe, in denen die erwähnte Umwandlung vorsich geht, mehr, bei anderen weniger funktionstüchtig waren. Die grösste Menge unverändertes Methylenblau konnte bei dem Malariakranken mit erkrankter Leber und Milz nachgewiesen werden.

No.	Krankheit	Gefunden mg	Ausscheidungsdauer Stunden	Schwankungen	Maximum nach Stunden	Des Harns: Eiweissgehalt	Des Harns: Spez. Gewicht	Des Harns: Tagesmenge
1. M. G.	Subacute Nephritis Leukaemie	54,0	64	3	18	0,9–1,0	1012 — 1014	1200 — 1500
2. K. H.	Marasm. senilis Nephritis	27,7	56	2	10	< 0,1	1016 — 1017	1100 — 1400
3. H. R.	Malaria Leichte Nephritis	92,4	84	4	10	< 0,1	1010 — 1014	2100 — 2300
4. J. K.	Chron. Nephritis	74,0	96	5	10	% 0,1–0,3	1008 — 1010	1900 — 2400
5. L. B.	Nephrolithiasis	41,4	63	1	10	< 0,1	1014 — 1016	1200 — 1500

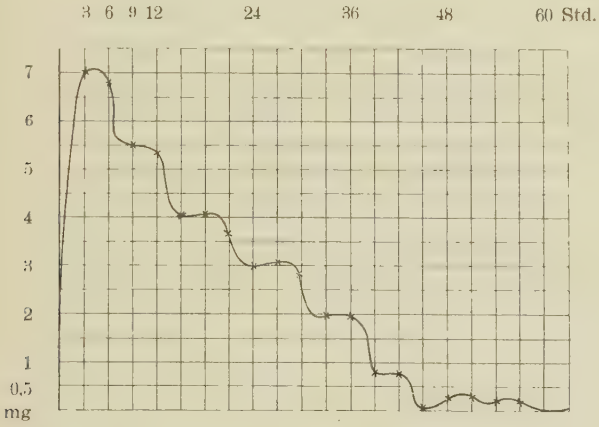
Bezüglich der Gesamtausscheidungsdauer machen wir hier wieder dieselbe Beobachtung, wie bei der ersten Versuchsreihe, nämlich dass dem geringsten spezifischen Gewicht des Harns die längste Ausscheidungsdauer entspricht und dem höchsten spezifischen Gewicht die kürzeste. Im übrigen sind sämtliche Dauerzahlen über der Norm, die ca. 55 Stunden beträgt, wie die 3. Versuchsreihe zeigen wird. Bei den Eiweiss ausscheidenden Patienten der 1. Reihe betrug die Ausscheidungsdauer von 500 mg durchschnittlich 290 Stunden. Bei der halben Dosis von 250 mg in der 2. Versuchsreihe beträgt die durchschnittliche Ausscheidungsdauer 73 Stunden, also den vierten Teil. Dagegen beträgt die Ausscheidungsdauer bei den beiden Nicht-Nierenkranken der 1. Reihe nur das doppelte der normalen Ausscheidungsdauer bei der halben

Dosis. Es scheint also, dass sich bei Nierenkranken die Schwierigkeit der Ausscheidung bei der doppelten Dosis vervierfacht. Die Anzahl der Schwankungen ist sehr verschieden, doch entsprechen der grössten Dauerzahl die meisten Schwankungen. Der Eintritt des Maximums, d. h. diejenige Entleerung, welche die grösste Menge Methylenblau enthielt, erfolgte fast bei allen Versuchen nach 10 Stunden, während er normalerweise nach ca. 3 Stunden eintreten soll. Bei demjenigen Versuche der den grössten Eiweiss-Gehalt des Urins aufweisst, trifft das Maximum erst nach 18 Stunden ein, doch zeigt dieser Versuch nicht die grösste, sondern die drittgrösste Ausscheidungsdauer. Was endlich die Tagesharnmenge betrifft, so entspricht die grösste Menge der grössten Ausscheidungsdauer aber nicht der grössten Menge nachgewiesenen Farbstoffes. Wir werden diesen Zusammenhang resp. den Mangel eines Zusammenhanges zwischen Farbstoff- und Flüssigkeitsmenge bei den nun folgenden Normalversuchen noch einmal bestätigt finden.

III. Reihe. Beim 1. sogenannten Normalversuche wurden 250 mg Methylenblau nicht in Pulverform, sondern in wässeriger Lösung per os eingenommen. Es wurden während der ganzen Ausscheidung, die 48 Stunden dauerte, 7775 ccm Harn entleert und darin 61,5 mg blauer resp. grüner Farbstoff nachgewiesen. Das Maximum wird in der 2. Entleerung nach $2^1/_2$ Stunden erreicht. Die 6 Kurven der Normalversuche sind fast ganz gleich. Die Kurvenlinie gleicht einer Peitsche die im Winde flattert. Der Strich vom Nullpunkt zum Maximum entspricht dem Peitschenstiel, der absteigende Teil der Kurve der gewellten Peitschenschnur, die etwa in einem Winkel von 45° vom Peitschenstiel abstehend weit herunterhängt. Sicher unrichtig ist die Behauptung Dr. Kutners dass die Ausscheidung allmählig ansteige und allmählig abfalle, sondern der Anstieg ist bei jeder normalen Ausscheidung immer ein unverhältnismässig steiler, sodass das Maximum immer im fünfzehnten bis zwanzigsten Teil des ganzen Ausscheidungszeitraumes erreicht wird. Das Bild der Normalkurve ist bei den Versuchen der 2. Reihe zum Vergleich mit den abnormen Kurven angedeutet.

Beim 2. Normalversuch wurden 250 mg in Oblaten eingenommen und genau alle 3 Stunden entleert. Die

1. Entleerung enthält das Maximum mit 19,4 mg. Die Gesamtausscheidungsdauer beträgt 52 Stunden. In der Gesamtharnmenge von 5460 ccm wurden 84 mg blauer und grüner Farbstoff nachgewiesen. Wegen der in ganz gleichen Zwischenräumen erfolgten Entleerungen liefert dieser Versuch das gleichmässigste Kurvenbild des physiologischen Ausscheidungsprozesses.



Der 3. Normalversuch wurde genau wie die Versuche der II. Reihe behandelt. Es wurden 250 mg in Oblaten genommen und der Harn wurde beliebig entleert. Die Gesamtausscheidungsdauer beträgt 54 Stunden. In der Gesamtharnmenge von 5370 ccm konnten 88,4 mg blauer und grüner Farbestoff nachgewiesen werden. Die Kurve ist der des 2. Normalversuches sehr ähnlich, besitzt jedoch ein ungewöhnlich hohes Maximum von 23,7 mg gegen 19,4 beim 2. und 9,9 bei 1. Normalversuch. Das Maximum war gleich in der ersten Entleerung nach $2^1/_2$ Stunden enthalten. Dann gleichmässiger Abfall.

Beim 4. Normalversuche wurde der Einfluss grosser Flüssigkeitszufuhr während der Ausscheidungsdauer auf den Verlauf der Ausscheidung beobachtet. Es wurde nach Einnahme von 250 mg in Pulverform jede Viertelstunde $^1/_4$ Liter kohlensaures Wasser getrunken. Es wurden also in den ersten 12 Stunden des Versuches ca. 12 Liter Flüssigkeit zugeführt und in 21 Entleerungen 7020 ccm Harn mit nur

28 mg blauem und grünem Farbstoff ausgeschieden. — Zum Vergleich stelle ich von den 3 vorhergehenden Normalversuchen Harnmenge und gefundenen Farbstoff der ersten 12 Stunden den obigen Zahlen gegenüber.

No.	Harnmenge der ersten 12 Stunden	Methylenblau der ersten 12 Stunden
1. Norm. Versuch	960 ccm	33,8 mg
2. Norm. Versuch	870 ccm	54,8 mg
3. Norm. Versuch	830 ccm	51,6 mg
4. Norm. Versuch	7020 ccm	28,0 mg
5. Norm. Versuch	810 ccm	31,4 mg

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass in dem auf die neunfache Menge gebrachten Harn die geringste Menge blauer und grüner Farbstoff nachgewiesen werden konnte. Vielleicht begünstigt die grosse Wassermenge die Bildung des Leukoproduktes. Die Gesamtausscheidungsdauer wurde durch die grosse Wasserzufuhr in den ersten zwölf Stunden nicht erheblich beeinflusst. Sie betrug 56 Stunden.

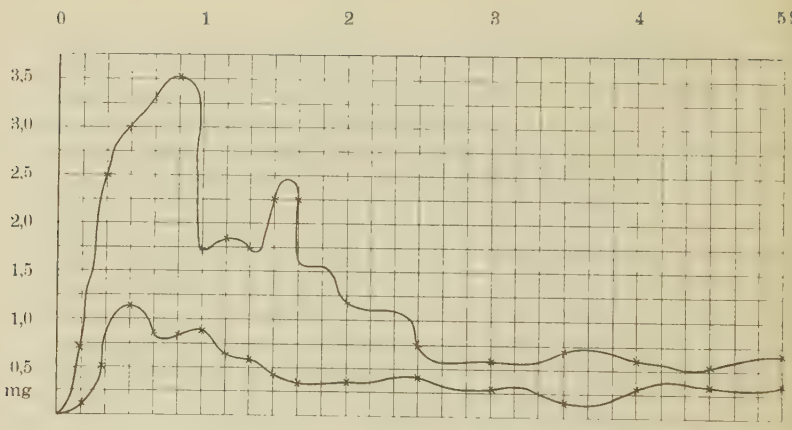
Durch diesen Versuch glaube ich auch bewiesen zu haben, dass die grüne Färbung des ausgeschiedenen Harns nicht allein durch Mischung des blauen Farbstoffes mit dem gelben Harnfarbstoff entsteht, oder wenn sie immer auf Mischung von Blau mit Gelb beruht, so erfolgt diese Mischung sicher nicht immer erst in den Harnwegen. Denn bei so grosser Wasserzufuhr verliert der Harn vollständig seinen gelben Farbstoff, sodass eine solche Entleerung (ohne Methylenblau) von reinem Wasser durch Besichtigung kaum unterschieden werden kann. Trotzdem waren diese Entleerungen nicht blau, sondern alle kräftig grün gefärbt. Übrigens sei

hier erwähnt, dass sich bei jedem Versuch einige reintiefblaue Entleerungen befanden, während Dr. Kutner (Berlin) nur grüne und niemals blaue Entleerungen beobachtet hat.

Dem 4. Versuch stellte ich den 5. gegenüber mit möglichst geringer Wasserzufuhr. Ausser in den Speisen wurde kein Wasser zugeführt. Trotzdem ging die Harnmenge nicht unter 810 ccm in 12 Stunden herunter. In diesen wurden 31,4 mg blauer und grüner Farbstoff nachgewiesen, immerhin noch etwas mehr, wie in der neunfachen Harnmenge. Die Ausscheidungsdauer ist bei diesem Versuche auffallend lang, nämlich 64 Stunden. Das Maximum trat jedoch schon nach $2^1/_2$ Stunden auf mit 12,2 mg. Im ganzen konnten in 4040 ccm Harn von 250 mg 52,6 mg Farbstoff nachgewiesen werden.

Beim 6. Normalversuch wurde versucht, das schon kurz erwähnte Leukoprodukt quantitativ zu beobachten. Auch hier wurde anfangs viel Wasser zugeführt, um alle 10 Minuten eine Entleerung zu ermöglichen. Es wurden wieder 250 mg in Pulverform eingenommen. Die erste Entleerung nach 10 Minuten enthielt noch keine Spur von Färbung. Die zweite Entleerung nach weiteren 10 Minuten enthielt 0,06 mg grüne Farbe in 50 ccm Harn. Nachdem diese Farbe mit Silbernitrat entfernt war, setzte ich dem jetzt farblosen Harn ca. 10 ccm Essigsäure zu, erwärmte diese Mischung im Kochbecher nicht bis zum Kochen und liess sie dann 2 Stunden zugedeckt stehen. Nach Ablauf dieser Zeit war die Flüssigkeit blau gefärbt und zwar viel intensiver als die primäre Grünfärbung gewesen war. Ich nahm an, dass durch Essigsäure und Erwärmung das Leukoprodukt in seine ursprüngliche chemische und physikalische Form zurückgeführt worden war. Die sekundäre Blaufärbung betrug bei dieser zweiten Entleerung genau das zehnfache der primären Grünfärbung.

Wie bei der 2. wurde auch bei den 10 folgenden Entleerungen, die alle 10 Minuten erfolgten, verfahren. Die beigegebene Doppelkurve gibt ein Bild der dabei gewonnenen Resultate. Die untere Kurve zeigt den quantitativen Verlauf der Ausscheidung des bisher allein berücksichtigten blauen und grünen Farbstoffes, die obere Kurve deutet den quantitativen Verlauf der Ausscheidung des sog. Leukoproduktes, das, zuerst unsichtbar, erst in nachweisbare blaue Farbe verwandelt werden musste.



Die Mengen des ausgeschiedenen Leukoproduktes sind fast während der ganzen Ausscheidungsdauer höher als die des sichtbar ausgeschiedenen Farbstoffes. Während die Kurven anfangs natürlich mit einander ansteigen, zeigen sie im weiteren Verlauf sehr häufig Gegenbewegung, so dass die naheliegende Vermutung bestätigt wird, dass die eine Form auf Kosten der anderen vorherrscht. Im ganzen wurden bei diesem Versuche nachgewiesen in 8590 ccm Harn 44 mg primärer blauer und grüner Farbstoff und 82,5 mg Leukoprodukt. Es konnte also von den 250 mg etwas über die Hälfte nachgewiesen werden und zwar $^1/_6$ in sofort sichtbarer den Harn primär färbender Form und ca. $^2/_6$ in Form des Leukoproduktes. Möglicherweise war meine Methode, das Leukoprodukt sichtbar zu machen, nicht vollkommen, so dass ich vielleicht nicht das ganze Leukoprodukt nachweisen konnte.

Über diesen interessanten Körper, der im tierischen Organismus aus Methylenblau entsteht, schreibt Dr. Ehrlich: „In allen Fällen gelang es mir neben unverändertem Methylenblau noch ein durch Eisenchlorid oxydierbares Reduktionsprodukt nachzuweisen, indem der farblose Ätherextrakt derartiger Urine durch Eisenchlorid eine intensiv blaue Färbung annahm. Verdünnte man einen derartigen Urin bis zur genügenden Aufhellung mit Wasser, so trat nach Zuführung von Eisenchlorid und Phosphorsäure eine intensivere Verbläuung hervor, die im Minimum das Doppelte, meist aber ein weit höheres Multiplum der ursprünglichen Nüance dar-

stellt. Das Methylenblau wird also im Körper reduziert und zwar am meisten von bestimmten Organen, in denen sich dann ganz wenig Blaufärbung findet. Am meisten wird die Nierenrinde gefärbt, am wenigsten die Leber. Diese Blaufärbung schwindet sehr bald nach dem Tode des Tieres durch Oxydation der Luft."

Um die Resultate unserer Versuche zusammenfassen zu können, werden jetzt alle 16 Versuche in einer Tabelle zusammengestellt.

Aus der vorstehenden Gesamtübersicht ist ausser dem bereits besprochenen noch folgendes ersichtlich: 1. Der Beginn der Ausscheidung ist normalerweise 20 Minuten nach Einnahme des Pulvers, bei dem 1., 2., 3. und 5. Normalversuche ist die erste Entleerung erst nach der angegebenen Zeit erfolgt. Ebenso bei dem 2., 3. und 5. Versuche der II. Reihe. Dagegen sind bei dem 1. und 4. Versuch der II. Reihe nach $1^1/_2$ resp. $1^1/_4$ Stunden farblose Entleerungen erfolgt.

Unter den 23 Versuchen, welche der schon erwähnte Arzt Bockmann anstellte, waren 9 an Patienten mit Albuminurie, 14 an anderweitig erkrankten. Bei den 9 Nierenkranken ist als Beginn der Ausscheidung angegeben 3,5 — 3 — 1 — 0,5 — 0,5 — 0,5 — 0,5 — 0,5 und 0,5 Stunden nach der subcut. Injektion von 0,05 g Methylenblau. Bei den 14 übrigen Patienten schwankt die Zahl zwischen 0,5 und 1,5 Stunden.

Aus der betreffenden Arbeit ist jedoch nicht klar ersichtlich, ob die erste Entleerung gemeint ist oder der Zeitpunkt der Ankunft der ersten Methylenblaumengen in der Harnblase. Das letztere, was allein von Interesse ist, kann natürlich nur festgestellt werden, wenn nach der Einnahme oder Injektion in kleinsten Zeitintervallen entleert wird. Auch die vorliegende Arbeit gibt über diese Verhältnisse bei Patienten keinen Aufschluss, nur der 4. und 6. Normalversuch zeigt, dass nach 20 Minuten der Harn schon gefärbt ist. Hiezu in einem gewissen Gegensatz steht der von Achard und Casteigne aufgestellte Satz: „Die Ausscheidung ist normal, wenn der Urin am Ende der ersten halben Stunde nach der Injektion gefärbt ist, dagegen verzögert, wenn die Färbung erst später auftritt."

Nr.	Krankheit	Alter	Eingenommene Menge	Zeit der ersten gefärbten Entleerung	Eintritt des Maximums	Anzahl der Schwankungen	Gesamtdauer d. Ausscheidung	Nachgewiesene Menge Methylenblau	Harn		
									Gesamt-Menge	Spez. Gewicht	Eiweissgehalt
			mg	Std.	Std.		Std.	mg	ccm		%
1.	Gichtniere	56	500		6½	6	290		26500	1008 — 1013	0,2—0,3
2.	Subacute Nephritis	34	500		8	3	320		26000	1002 — 1007	0,4—0,5
3.	Schrumpfniere	28	500		6	4	260		24200	1011 — 1014	1—2
4.	Lues III	38	500		2	1	100		6800	1016 — 1024	—
5.	Phthisis pulmon.	29	500		2¼	3	120		8500	1015 — 1025	—
1.	Nephritis Leukaemie	16	250	4¾	18	3	64	54,0	3800	1012 — 1014	0,9—1,0
2.	Marasmus senilis Ac.Nephritis	62	250	3	10	2	56	27,7	3650	1016 — 1017	Spuren < 0,1
3.	Malaria Ac.Nephritis	43	250	1½	10	4	84	92,4	6960	1010 — 1014	Spuren < 0,1
4.	Chron. Nephritis	46	250	3¼	10	5	96	74,0	8550	1008 — 1010	0,1—0,3
5.	Nephrolithiasis	38	250	1	10	1	63	41,4	3580	1014 — 1016	< 0,1
1.	—	25	250	1½	2½	—	48	61,5	7775	1014 — 1015	—
2.	—	25	250	3	3	—	52	84,0	5460	1014 — 1015	—
3.	—	25	250	½	2½	—	54	88,4	5370	1014 — 1015	—
4.	—	25	250	20 Min.	1¼	—	56	45,5	11530	1002 — 1015	—
5.	—	25	250	1¾	2½	—	64	52,6	4040	1016 — 1020	—
6.	—	25	250	20 Min.	2¾	—	69	44,0	8590	1002 — 1016	—

Diese Beobachtung kann mit meinen Versuchen durch die Annahme in Einklang gebracht werden, dass zwischen 20 und 30 Minuten der Spielraum des Beginnes der physiologischen Ausscheidung liegt.

Der Arzt Friedrich Müller kommt durch 3 Normalversuche zu dem Schluss: Von 0,1 g Methylenblau sind 15--25 Minuten nach Einnahme Spuren im Harn nachweisbar. Dr. Kutner lässt die Ausscheidung bei 0,1 und 0,3 g erst nach 2 bis 2,5 Stunden beginnen.

Störend für den Vergleich ist die Verschiedenheit der eingenommenen Mengen. Bis zu einer gewissen Grenze wird bei grösseren Mengen die erste Färbung des Harns etwas früher beobachtet. Vermutlich beginnt auch bei grossen Wassermengen die Ausscheidung früher als bei spärlichem Harn.

Ein weiterer Gesichtspunkt war der Eintritt des Maximums. Es kann damit zweierlei gemeint sein; einmal der Zeitpunkt, zu dem diejenige Entleerung erfolgt, welche die grösste Menge Methylenblau enthält, wie bei meiner 1. Reihe, oder aber der Zeitraum, in dem die grösste Menge Farbstoff ausgeschieden wurde. In letzterem Falle teilt man die ganze Ausscheidungsdauer in gleiche Zeiträume von etwa einer Stunde ein und trägt bei der graphischen Darstellung den Quotienten aus Menge und Zeit auf die Mitte der Zeitaxe auf. Dadurch erhält man ein exaktes Bild des quantitativen Ausscheidungsvorganges ohne Rücksicht auf die zufälligen Zeitpunkte, zu denen die Entleerungen erfolgt sind. Das Maximum soll regelmässig nach 2—3 Stunden auftreten. Meine Patienten zeigen hier durchweg grosse Verspätungen.

Im übrigen verteilen sich bei normalem Verlauf die ausgeschiedenen Quantitäten folgendermassen auf die Ausscheidungsdauer:

ca. $^6/_{11}$ auf die ersten 12 Stunden
„ $^3/_{11}$ „ „ zweiten „ „
„ $^1/_{11}$ „ „ dritten „ „
und „ $^1/_{11}$ „ „ ganze übrige Zeit.

Die Eiweissausscheidenden Patienten Bockmanns erreichen das Maximum nach 11 — 12 — 3,5 — 2,5 — 1 — 2,5 — 1 — 2 und 2 Stunden, die übrigen schwanken zwischen 1 und 8,5 Stunden.

Friedrich Müller konstatiert:

Die grösste Menge wird relativ in der Zeit: $1\frac{1}{2}$—$2\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einnahme ausgeschieden.

Was die Schwankungen im Ausscheidungsverlaufe betrifft, so habe ich solche in sehr wechselnder Anzahl bei allen Patienten bemerkt, dagegen bei keinem der 6 Normalversuche. Die Schwankungen sind nicht zu verwechseln mit der gleichmässigen Wellenbewegung, die auch der normalen Ausscheidung eigen ist. Die 23 Patienten Bockmanns zeigen bis auf 5 sämtlich Schwankungen zwischen 2 bis 5 an der Zahl. Die Gesamtdauer der Ausscheidung wurde oben schon besprochen. Die 3 Nephritiker der I. Reihe erreichten beinahe das dreifache der normalen Ausscheidungsdauer. In der II. Reihe zeigen nur der 3. und 4. Patient eine bedeutendere Überschreitung der bei den Normalversuchen (mit der gleichen Menge) notierten Ausscheidungsdauer.

Bockmann notierte bei 50 mg Einnahme für 2 Patienten mit chron. Nephritis 96 Stunden, für einen mit Leukaemie 100 Stunden, für 3 mit leichter Albuminurie 60—66 Stunden und bei 2 Patienten mit chron. parenchymatöser Nephritis 27 resp. 33 Stunden und behauptet, bei diesen sei die Ausscheidungsdauer infolge dieser Erkrankung verkürzt. Ich selbst habe eine Ausscheidungsdauer unter der Norm bei keinem Patienten konstatieren können.

Ausser Bockmann sind Bard und Bonnet die einzigen, die auch von einer beschleunigten Ausscheidung sprechen in dem Resumé: Bei Nephritis parenchymatosa ist die Ausscheidungsdauer beschleunigt, bei Nephritis interstitialis verzögert. Achard und Casteigne bemerken bezüglich der Dauer: Die Ausscheidungsdauer bei 0,1 mg beträgt 36—50 Stunden, bei Nephritis ist die Ausscheidung verzögert.

Demgegenüber behauptet Friedrich Müller auf Grund von 2 Normalversuchen, die gesamte Ausscheidungsdauer betrage bei 0,1 g 80—90 Stunden.

Die im Harn als primärer blauer und grüner Farbstoff nachweisbare Menge Methylenblau beträgt in meinen Normalversuchen den dritten bis fünften Teil der eingenommenen Menge, also etwa 20—30 %, während das Leukoprodukt wahrscheinlich 40—50 % ausmacht. Der Rest findet sich in den Faeces.

Friedrich Müller gibt die im Harn ausgeschiedene Gesamtmenge Methylenblau (in 3 Formen) auf 70 % an.

Mit der Frage des Einflusses der Wassermenge auf die im Harn ausgeschiedene Farbstoffmenge haben sich nur Gyon und Albaron beschäftigt, welche zu der Ansicht kommen, dass die Menge des ausgeschiedenen Wassers der Menge des ausgeschiedenen Methylenblau nicht proportional ist, sondern dass erstere verhältnismässig viel grösser sein kann. Das stimmt mit meinen Versuchen überein. In 4040 ccm Harn konnte ich 52,6 mg, in 11 530 ccm 45,5 mg nachweisen, in 5370 ccm 88,4 mg, in 8590 ccm 44,0 mg, sodass ich zu der Vermutung komme, dass grosse Wassermengen die Bildung des Leukoproduktes, natürlich auf Kosten der primären blauen und grünen Farbe, befördern. Weitere Versuche hierüber existieren nicht.

Bezüglich des spezifischen Gewichtes des Harns habe ich bereits hervorgehoben, dass bei den 5 Versuchen der II. Reihe Zunahme der Ausscheidungsdauer von Abnahme des spezifischen Gewichtes begleitet ist. Bei der geringen Anzahl von Versuchen kann ein Zufall obwalten. Jedenfalls bedarf es noch weiterer Untersuchungen, um entscheiden zu können, ob hierin eine Gesetzmässigkeit zu erblicken ist. Bei keinem Autor ist hierüber etwas zu finden.

Die Menge des im Harn enthaltenen Eiweisses zeigt weder mit der Ausscheidungsdauer noch mit einer sonstigen Grösse im Ausscheidungsverlaufe analogen Verlauf.

Soweit es im engen Rahmen dieser Arbeit möglich war, glaube ich einiges zur Aufklärung der Ausscheidungsverhältnisse des Methylenblau durch den Harn beigetragen und durch Betonung einiger interessanter Fragen vielleicht zu weiteren förderlichen Untersuchungen Anregung gegeben zu haben.

Zum Schlusse erfülle ich noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Adolf von Strümpell, Direktor der medizinischen Klinik in Erlangen, für die Zuweisung des Themas und des Materials, sowie für die gütigen Ratschläge meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Haas & Grabherr, Augsburg.